

Infusional 5-Fluorouracil, Leucovorin and Docetaxel in Advanced Gastric Cancer

Yong Tai Kim, M.D.^{1,2,3,4}, Joo Hyuk Sohn, M.D.^{1,2,3,4}, So Hun Kim, M.D.³, Sun Young Rha, M.D., Ph D.^{1,2,3,4}, Chul Kim, M.D.³, Jae Kyung Roh, M.D., Ph D.^{1,2,3,4}, Byung Soo Kim, M.D., Ph D.^{1,2}, Woo Ick Jang, M.D., Ph.D.⁵ and Hyun Cheol Chung, M.D., Ph D.^{1,2,3,4}

¹Cancer Metastasis Reserch Center, ²Yonsei Cancer Center, ³Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, ⁴Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, ⁵Lilly Korea, Ltd., Seoul, Korea

Purpose: This study was performed to estimate the response rate and toxicity of a combination chemotherapy, which included infusional 5-Fluorouracil, Leucovorin and Docetaxel in the treatment of patients with an advanced gastric carcinoma.

Materials and Methods: Twenty two advanced gastric cancer patients, with a bidimensionally measurable or an evaluable disease, were enrolled in this study. The patients received a 5-fluorouracil 1,000 mg/m² intravenous (IV) 24 hour infusion (Day 1~3), leucovorin 20 mg/m² (Day 1~3) and docetaxel 75 mg/m² intravenously (Day 2) every 3 weeks.

Results: The overall response rate was 45.0%. The median duration of response was 10.0 weeks (range: 4~24), the median time to response was 8 weeks (range: 8~20) the median time to progression was 30.0 weeks (95% CI: 16.3~43.2) and the median overall survival

duration was 36.0 weeks (95% CI: 1.7~70.2). The median cumulative dose of 5-fluorouracil were 316.2 mg/m²/week and docetaxel was 23.9 mg/m²/week. WHO grade III, IV neutropenia, thrombocytopenia and anemia occurred in 50.0%, 4.5% and 4.5% of patients, respectively. There were no occurrence of WHO grade III and IV nausea, vomiting, mucositis, constipation, diarrhea, or neurotoxicity.

Conclusion: This chemotherapy regimen, including infusional 5-fluorouracil, leucovorin and docetaxel was an active agent against advanced gastric cancer patients, especially for previous chemotherapy naive patients. (Cancer Research and Treatment 2003;35:123-129)

Key Words: Stomach neoplasm, Combination Chemotherapy, Infusional 5-FU, Leucovorin, Docetaxel

서론

위암은 예후가 매우 불량한 악성 종양 중의 하나이다. 특히 한국인에게는 가장 흔한 암으로 다른 고형 종양과 마찬가지로 위암도 조기에 발견하여 근치적 절제술을 시행하는 것이 유일한 완치 방법이나, 30~40%의 환자에서만 진단 당시 근치적 절제가 가능하며 수술이 가능한 경우라도 재발하는 경우가 많아 예후는 매우 불량하다(1). 이러한 이유로 과거부터 위암의 치료 성적을 향상시키기 위하여 많은 연구가 있었고 그중의 하나로 항암 약물요법에 대한 연구

가 진행되고 있다.

처음 진단 당시 수술이 불가능한 전이성 위암이라도 위암 자체는 위장관 전체 암 중에서는 항암 치료에 비교적 반응이 좋기 때문에 많은 약제가 항암 치료제로 개발되어 사용되고 있다. 그동안 임상연구가 진행된 대표적인 약제가 5-fluorouracil (5-FU)이다. 이 제제는 단독으로 투여할 경우 약 20%의 반응률을 보여(2), 현재까지 위암 치료의 가장 핵심적 역할을 하는 항암제이다. 그 외에도 methotrexate, mitomycin-C, doxorubicin, epirubicin, etoposide (VP-16), cisplatin 등이 위암에서 단독 사용으로 반응을 보이는 약제들이다. 그러나 이들 약제들은 단독으로 투여 시 완전 반응을 하는 경우가 드물어, 단일 제제 사용 대신에 5-FU를 근간으로 하는 2~3제의 병용요법이 많이 사용되고 있다. 현재 임상에서 5-FU와 cisplatin을 함께 사용하는 FP(3) 병합요법, 5-FU와 doxorubicin, mitomycin-C를 병합한 FAM 요법(4), 5-FU, doxorubicin에 methotrexate를 병합한 FAMTX(5)가 대표적인 병합치료 방법이다. 그러나 이러한 병합치료 방

Correspondence: Hyun Cheol Chung, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, 134, Shinchon-dong, Seodaemun-gu, CPO Box 8044, Seoul 120-752, Korea (Tel) 02-361-3652, (Fax) 82-2-393-3652, (E-mail) unchung8@yumc.yonsei.ac.kr

Received November 11, 2002, Accepted February 14, 2003

This work was supported by the Korea Science and Engineering Fund through the Cancer Metastasis Research Center at Yonsei University.

법들도 단일 약제에 비하여 반응률의 향상은 있었으나 5-FU 단독 치료보다 생존 기간을 연장시키는지 여부는 증명되지 않아(6), 현재도 많은 가능성을 가진 새로운 약제가 개발되고 있고 이러한 약제들을 중심으로 다양한 병합치료가 진행되고 있다. 진행성 위암의 항암요법에서 가장 중요한 항암제는 5-FU이며 5-FU의 효과를 극대화하기 위한 노력은 위암보다는 대장암에서 많은 성과를 거두었다. 대장암의 경우 5-FU에 leucovorin을 추가함으로써 5-FU의 효과를 증가시킨다(7). 위암에서도 대장암에서와 같이 5-FU에 leucovorin을 추가하는 것이 반응률을 증가시킨다는 보고가 있으나(8), 대상 환자의 숫자가 적었다. Vanhoefer 등은 5-FU, leucovorin, etoposide (ELF)의 병합요법으로 기존의 FP, FAMTX와 치료 반응률에서 대등한 결과를 보고하여 leucovorin의 위암 치료 가능성을 제시하였다(9).

이후에 위암 치료에서 향상된 성적을 얻기 위하여 여러 약제가 개발되었는데 그중 taxane 계열이 대표적이다. Docetaxel (Taxotere[®])의 경우 위암에서의 단독 투여 시 반응률이 17~24%이며(10), docetaxel과 cisplatin을 병합하여 사용한 결과 반응률이 37.2% 중앙 생존 기간이 10.4 개월이었다(11).

본 연구에서는 이러한 이유로 위암치료의 성적을 향상시키기 위한 임상적 시도로 5-FU를 주축으로 leucovorin의 5-FU 강화효과에 taxane계열을 추가하는 병합치료를 계획하였다. 진단 당시 이미 원격전이 발생하였거나 근치적 수술 후 재발하였던 진행성 위암 환자들을 대상으로 infusional 5-FU, leucovorin과 docetaxel의 복합 항암 약물요법을 시행하여 그 치료 효과 및 독성을 조사하였다.

대상 및 방법

1) 대상

2000년 1월부터 2002년 8월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원, 연세 암센터에 내원하여 치료받은 환자들을 대상으로 하였다. 대상환자의 선정 기준은 1) 18세 이상 75세 미만의 환자 중, 2) 조직학적으로 위암이 확진되고, 3) 측정 또는 평가가 가능한 병변을 한 개 이상 가지고 있고, 4) 진단 당시 이미 원격전이 병소가 발견되었거나 근치적 수술 후 재발한 경우, 5) 운동능력이 ECOG 기준으로 0-2 등급이고, 6) 호중구 수치가 1,500/ μ l 이상이고 혈소판 수치가 100,000/ μ l 이상인 적절한 골수 기능을 가진 환자, 7) 간 기능 검사에서 AST/ALT수치가 정상치의 2배 이하이며, 8) 혈중 크레아티닌 수치가 정상 상한치의 1.5배 이하인 환자들을 대상으로 하였다. 대상환자는 치료 시작 전에 동의서(informed consent)를 작성하였고 신체검진, 병력조사, 일반

혈액검사, 간 및 신기능검사, 심전도검사, 흉부 X-선, 위 내시경 및 생검을 시행하였다. 초음파검사 또는 전산화단층촬영으로 전이 병소의 위치, 범위, 진행정도를 조사하였다.

2) 치료방법

본 연구에 시행한 복합 약물요법은 5-FU 1,000 mg/m²을 24시간씩 3일간 정주하고(Day 1~3), leucovorin 20 mg/m²를 5-FU 투여와 같은 날 3일간 투여하였다(Day 1~3). Docetaxel은 75 mg/m²의 용량을 1일 투여하는 방법으로 매 3주마다 반복 투여하였다. 환자는 매 회 항암 치료를 시작하기 전에 혈액검사를 시행하여 백혈구 수, 호중구 수, 혈소판 수 등의 혈액학적 독성에 따라 투약시기를 조절하였으며 용량의 조절은 시행하지 않았다. 치료 전에 시행한 혈액검사에서 호중구 수가 1,500/ μ l 또는 혈소판 수가 100,000/ μ l 이하인 경우 회복 시까지 치료를 연기하였다. 예방적으로 G-CSF를 투여하였으며, 환자가 중증의 독성을 나타내거나 진행성 병변을 보이는 경우까지 치료를 지속하였고, 명백한 진행성 병변의 소견이 없는 경우는 12주기까지 투여하였다.

3) 치료효과의 판정

매 2주기마다 신체 검사와 방사선 영상검사를 통하여 확인된 병변의 변화 또는 새로운 병변의 발생 유무를 관찰하여 치료효과를 판정하였다. 측정 가능한 병변의 크기는 최장지름과 그것에 수직인 지름을 곱한 면적으로 표시하였으며, 평가는 가능하지만 측정이 불가능한 다발성 골전이, 악성 흉막삼출, 악성 복막삼출 병변은 진행 여부만을 확인하였다. 치료 효과의 판정은 WHO 판정기준에 따라 완전반응, 부분반응, 불변, 진행의 4단계로 구분하였다. 치료반응은 치료시작부터 병의 진행 또는 연구종료에 이르기까지 기록된 최상의 반응을 기록하였다. 질병 진행까지의 기간은 치료 시작일부터 질병의 진행이 관찰될 때까지의 기간으로 하였으며, 전체 생존기간은 치료 개시일부터 환자 사망일 또는 마지막 추적일까지로 하였다. 반응기간은 부분 반응 이상 치료에 반응을 보인 환자에서 반응 시점부터 병변의 진행이 확인된 때까지로 하였다. 용량강도는 단위시간에 투여된 약제의 용량으로 단위는 mg/m²/wk로 표시하였다. 항암약물요법을 시행하면서 투여시기를 조절하였기 때문에, 실제 투여된 용량강도를 실제용량강도(Actual dose intensity, ADI)라 하고, 상대용량강도(Relative dose intensity, RDI)는 실제 투여된 용량과 계획하였던 용량의 비로 구하였다.

4) 부작용

항암 약물요법을 시행 받은 사람들은 항암 치료 전과 항암 치료 후에 혈액 검사를 시행하여 혈액학적 부작용을 평가하였고, 비혈액학적인 독성은 매 회 항암치료 전에 문진과 진찰을 통하여 조사하였다. 항암 약물요법에 의한 부작용의 판정 기준은 WHO 분류에 의하여 Grade 0~4까지로 구분하였고 혈액학적인 독성 및 비혈액학적인 독성으로 분류하였다.

5) 통계분석

통계분석은 전체 생존기간 및 질병 진행까지의 기간의 중앙값은 모두 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 분석하였고, log rank test로 유의성을 조사하였다.

결 과

1) 대상 환자의 임상적 특성

총 22명의 환자가 이 연구에 등록되었다. 남자는 13명, 여자는 9명이었다. 대상 환자들의 연령 분포는 31세에서 71세로 중앙값은 55세였다. ECOG 기준에 의한 전신수행상태는 Grade 0이 1명(4.5%), Grade 1이 16명(72.7%), Grade 2가 5명(22.8%)이었다. 전체 연구 등록 환자 22명 중 평가가 가능한 환자는 21명으로 나머지 한 명은 연구결과 분석에서 제외되었다. 제외된 이유로 한 명은 1회 항암 치료를 받은 후 더 이상의 치료를 거부하였다. 악성 복수 같은 평가가 가능한 병변 부위를 가지고 있는 환자가 1명(4.6%)이었다. 치료 반응을 평가는 한 개 이상의 측정 가능한 병변을 가진 환자 20명(95.4%)을 대상으로 하였다. 본 연구에 참여한 위암 환자들의 과거 치료력은 수술을 시행한 예가 10명으로 이 중 6명이 근치적 절제술만 시행한 환자였고 4명은 근치적 절제술 시행 후에 보조적 항암 치료를 시행 받았으나 재발한 환자였다. 이전에 항암 치료를 받은 10명(Adjuvant, Palliative chemotherapy 포함) 중 7명이 FAM 복합 항암 약물요법을 치료받았으며 그 외 FA가 2명, FEP이 1명으로 조사되었다. 위암의 호발되는 전이 장소로는 복강 내 림프절과 간 전이가 병발한 경우가 가장 많아 본 연구에서는 6명(25.0%)이었으며, 복강 내 림프절 전이만 있는 경우가 5명(20.8%), 폐와 림프절 전이가 동시에 발생한 경우가 4명(16.7%)이었다(Table 1).

2) 반응을 및 반응 지속기간

전체 등록 환자 22명 중 20명에서 반응을 평가하였다. 완전반응은 없었으나 9명(45.0%)에서 부분반응을 보였고 5

Table 1. Patients characteristics

Number of enrolled patients	22
Assessment	
Measurable disease	20 (95.2%)
Evaluable disease	1 (4.8%)
Sex	
Male	13 (59.0%)
Female	9 (41.0%)
Age (years)	
Median	55
Range	31 ~ 71
ECOG performance status	
0	1 (4.5%)
1	16 (72.7%)
2	5 (22.8%)
Prior treatment	
No treatment	6 (27.2%)
Gastrectomy	6 (27.2%)
Chemotherapy	6 (27.2%)
Gastrectomy+chemotherapy	4 (18.4%)
Previous chemotherapy	
FAM*	7 (70.0%)
FA [†]	2 (20.0%)
FEP [‡]	1 (10.0%)
Patients with distant metastasis	
Liver	2 (9.1%)
Liver+lymph node	6 (27.2%)
Lymph node+abdominal mass	2 (9.1%)
Lymph node	5 (22.7%)
Lung+lymph node	4 (18.2%)
Ovary+carcinomatosis	2 (9.1%)
Carcinomatosis	1 (4.5%)

*5-FU, doxorubicin, mitomycin, [†] 5-FU, doxorubicin, [‡] 5-FU, epirubicin, cisplatin.

Table 2. Comparison of response rate based on prior chemotherapy

Total No. of evaluable patients without prior chemotherapy	11
Complete response	0 (0.0%)
Partial response	9 (81.8%)
Stable disease	0 (0.0%)
Progressive disease	2 (18.2%)
Total No. of evaluable patients with prior chemotherapy	9
Complete response	0 (0.0%)
Partial response	0 (0.0%)
Stable disease	5 (55.5%)
Progressive disease	4 (44.5%)

명(25.0%)에서 불변, 6명(30.0%)에서 진행으로 조사되었다. 이전에 항암 치료를 받지 않은 11명 중 9명이 부분반응을 보여 치료 반응률이 81.8%였다. 그러나 항암치료 이전에 다

큰 약제로 항암치료를 받았던 환자 9명에서는 치료효능이 나타나지 않았다(Table 2). 반응을 보인 환자들의 반응 지속 기간은 median 10주(범위: 4~24주)였고, 반응까지의 기간

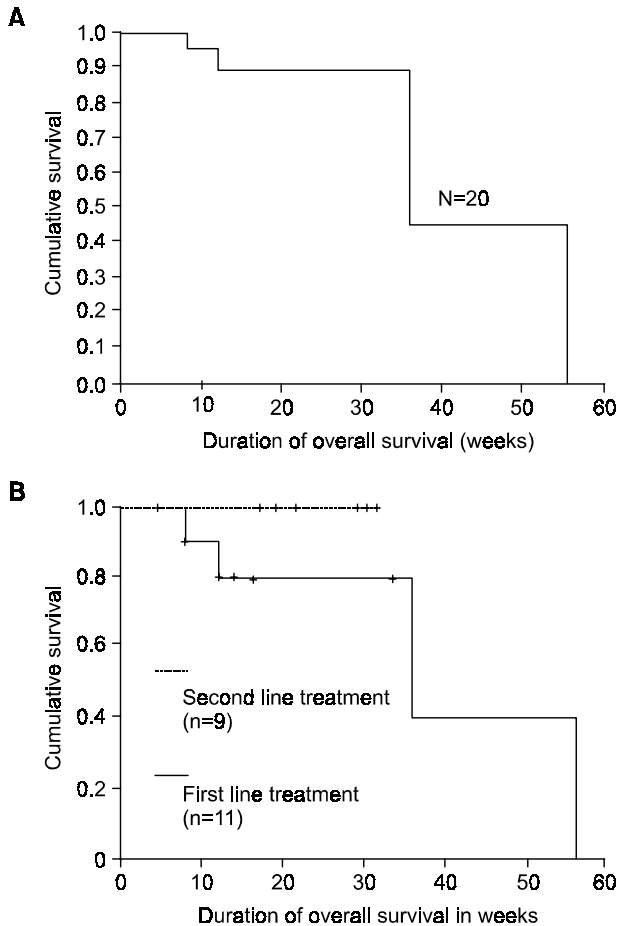


Fig. 1. A. Overall survival curve. B. Comparison of overall survival duration between prior treatment and no prior treatment.

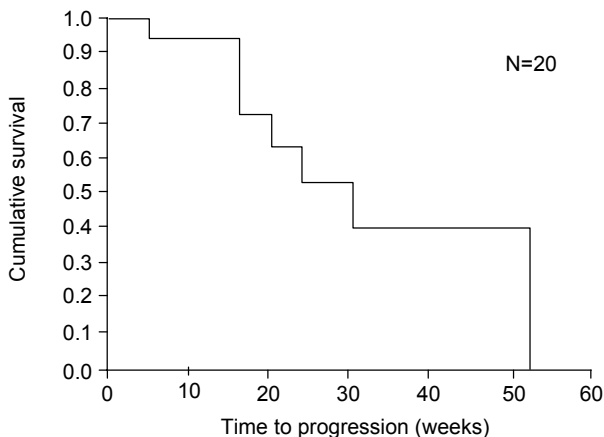


Fig. 2. Time to progression curve.

은 median 8주(범위: 8~20주)였다, 전체 생존기간은 median 36주(95% CI: 2.5~69.4)였다(Fig. 1A). 과거 항암 치료를 하지 않았던 환자의 생존기간은 현재 모두 생존하여 중앙값을 구할 수 없었고, 이전에 다른 약제로 이미 항암치료를 받은 후 재발한 환자들의 경우 생존기간은 median 36주(95% CI: 1.7~70.2)였다(Fig. 1B). 질병 진행까지의 기간은 median 30주(95% CI: 16.8~43.2)였다(Fig. 2). 과거에 항암 치료를 하지 않았던 11명의 경우 질병 진행까지의 기간은 median 30주(95% CI: 18.4~41.5)였으나 항암치료 후 재발한 환자 9명의 질병 진행까지의 기간은 median 16.0주였다.

3) 용량 강도

22명을 대상으로 전체 93회의 병합 치료를 시행하였으며 환자에 따라 1회에서 9회까지 치료를 받았고 중앙값은 4회였다. 14명의 환자에서 17회 항암 치료가 연기되었으며(17/93, 19%), 이 중 12회가 백혈구 감소 때문이었다. 가장 많이 치료 연기가 된 주기는 4주기 때가 가장 많았다. 하지만 백혈구 감소증은 G-CSF의 투여로 즉시 회복되었으며 결과적으로 dose intensity를 유지할 수 있었다 중앙 용량강도는 5-FU가 316.2 mg/m²/week (범위: 289.0~333.0)이었고, docetaxel이 23.9 mg/m²/week (범위: 21.6~25.0)였으며 중앙 RDI는 95% (범위: 87~100)였다. 전체 환자 중 14명의 치료가 계획된 일정보다 지연되었고 지연된 전체 항암 치료의 횟수는 17회로 전체 치료 횟수의 19% (17/93)였다. 지연기간의 중앙값은 1주(범위: 1~3주)였다.

4) 부작용

항암 요법 치료 중 WHO 기준으로 3도 이상의 혈액학적 부작용은 호중구 감소증이 11명(50.0%), 혈소판 감소증이 1명(4.5%), 빈혈이 1명(4.5%)에서 나타났다. 심각한 백혈구 감소증과 연관된 감염으로 인한 입원이 필요한 경우는 없었으며, 혈소판 감소로 인한 출혈 증상이나 심한 빈혈로 인하여 입원이 필요하였던 증례도 관찰되지 않았다. 비혈액학적 부작용으로는 2도의 오심과 구토가 각각 1명씩(4.5%), 구강 내 점막염이 1명(4.5%), 설사가 2명(9.2%) 관찰되었으나 3도 이상의 부작용은 없었다. 변비와 신경증이 각각 1명(4.5%), 2명(9.2%)으로 1도의 부작용이 있었다. 총 93회의 치료 중 5-FU나 docetaxel의 용량을 감량하지는 않았으며 치료와 연관된 사망은 없었다(Table 3).

고 찰

위암은 위장관 종양 중에서 항암 약물요법에 감수성이 비교적 높은 종양이다. 근치적 절제가 불가능한 진행성 위

Table 3. Summary of toxicities

	WHO toxicity				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematologic toxicities					
Neutropenia	5 (22.7)	2 (9.1)	4 (18.2)	8 (36.4)	3 (13.6)
Thrombocytopenia	16 (72.7)	3 (13.6)	2 (9.1)	1 (4.5)	0
Anemia	7 (31.8)	7 (31.8)	7 (31.8)	1 (4.5)	0
Non hematologic toxicities					
AST/ALT elevation	20 (90.9)	2 (9.1)	0	0	0
BUN/Cr elevation	21 (95.5)	1 (4.5)	0	0	0
Nausea/vomiting	9 (40.9)	12 (54.5)	1 (4.5)	0	0
Mucositis	16 (72.7)	5 (22.7)	1 (4.5)	0	0
Diarrhea	19 (86.4)	1 (4.5)	2 (9.1)	0	0
Constipation	21 (95.5)	1 (4.5)	0	0	0
Neurotoxicity	20 (90.9)	2 (9.1)	0	0	0

암의 경우 약물요법이 최상의 지지요법보다 생존율, 생존 기간, 삶의 질 등을 향상시켜(5,12,13) 현재까지 많은 환자들이 항암 약물요법을 받고 있으나, 치료 반응기간은 4~6개월 정도로 짧다. 단독 투여 시 10% 이상의 반응률을 나타낸 항암제로는 5-FU, doxorubicin, mitomycin-C, cisplatin, epirubicin, methotrexate 등이 있으나 전반적으로 반응률이 낮았다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 단일 약제로 반응률이 확인되었던 약제들을 2~3제 조합하여 반응률을 향상시키려는 시도가 있어왔다. 1980년대부터 널리 사용되었던 FAM은 부분 반응률이 42%, 중앙 생존기간이 22주였다(14). 1990년대 초에는 EORTC에서 FAMTX가 기존 FAM 병합요법에 비하여 반응률이 향상되고(41% 대 9%)과 생존기간이 연장된다는 사실을 보고하였다(15). 1990년대에는 FAM과 FAMTX가 병합치료의 대표적인 약제로 사용되다 1990년대 후반 ECF의 병합요법이 FAMTX 보다 반응률(45% 대 21%)이 향상되고 생존기간이 연장됨이 발표되었다(16). 최근에 개발된 새로운 약제들 중 S-1(17,18), oxaliplatin, CPT-11(irinotecan), docetaxel(10,19) 등이 단일 약제로 위암치료를 효과가 있는 것으로 알려지면서 이러한 새로 개발된 신약들을 병합하여 임상연구들이 진행되었다. CPT-11은 cisplatin과 병용하여 54%의 반응률이(20), 3세대 platinum 약제인 oxaliplatin은 5-FU와 leucovorin과 함께 병합하여 50%의 반응률이 조사되었다(21). 그러나 이러한 복합 약물요법 모두 5-FU 단일 약제에 비하여 생존기간이 우월한지 아직 증명되지 못하여(6,22), 어떤 병합요법이 가장 표준적인 치료 방법인지에 대해서는 아직 정립되어 있지 않다.

본 연구에서는 단일 약제로 가장 많이 연구가 되어 왔고

현재까지도 위암치료에 가장 기본으로 사용되는 5-FU에 비교적 최근에 개발되고 단일 약제로 위암에 약 20%의 반응률이 보고되고 있는 docetaxel(10)의 복합 항암치료를 계획하였고 5-FU의 효과를 증가시키기 위하여 생화학적 조절자로 leucovorin을 병합 요법을 시도하였다. 5-FU는 5-fluoro-2-deoxyuridine-5-monophosphate (FdUMP)가 thymidine 5-monophosphate (dTMP)의 변화에 관여하는 thymidylate synthase를 차단함으로써 DNA의 합성을 억제하는데 반하여, docetaxel은 microtubule의 depolymerization을 억제하여 M phase의 세포를 억류하여 세포 분열을 억제한다. 대장암에서만뿐만 아니라 위암 세포를 대상으로 시행한 연구에서도 5-FU를 지속주입할 경우 급속주입 방법과 비교하여 thymidylate synthase의 활성도가 억제되어(23), 위암에서도 지속주입 방법이 대장암과 같은 효과를 얻을 것으로 기대하였다. Taxane을 사용한 복합 항암 치료로 현재까지 보고된 결과는 Bokemeyer 등이 paclitaxel 175 mg/m²를 1일과 22일에, leucovorin을 일주 간격으로 500 mg/m² 정주 후 5-FU 2,000 mg/m²를 24시간 정주하는 방법을 6주 간격으로 시행한 결과 과거 항암 치료력이 없던 환자에서 32%의 반응률과 11개월의 중앙 생존 기간을 보고하였다(24). 국내 보고로 김 등이 첫째 날 paclitaxel 175 mg/m²를 3시간 주사 후 5-FU 1,000 mg/m²과 cisplatin 20 mg/m²를 5일간 투여하여 진행성 위암환자에게 투여한 결과 전체 반응률이 51%였다(25). Docetaxel을 포함한 연구에서는 docetaxel 75 mg/m²과 cisplatin 75 mg/m²을 첫째 날 사용하여 39명을 평가한 결과 37.2%의 반응률을 보고하였다(11). 기존의 병합요법들의 반응률과 비교할 때 5-FU, leucovorin, docetaxel 병합치료의 반응률은 45.0%로 진

행성 위암에 효과적이었으며, 특히 이전에 항암 치료를 받지 않고 1st line therapy로 복합 항암치료를 받은 경우 반응률이 81.8%였다. 반면, 이전에 항암 치료를 받고 재발된 진행성 위암 환자 9명의 경우 5명만 불변이었고 부분반응 이상이 유도된 경우는 없었다. 이러한 결과는 5-FU, leucovorin, docetaxel의 병합용법이 이전 치료에 의한 내성이 치료 반응률에 영향을 준다는 것을 의미하는 것으로, 진행성 위암 환자에서 1st line therapy로 시행될 경우, 또는 수술 전 항암 요법으로 사용될 경우 치료효과가 기대된다. 본 연구에서는 총 93회의 5-FU, leucovorin, docetaxel의 병합치료가 시행되었다. 김 등의 paclitaxel, cisplatin, 5-FU복합치료의 경우(25) grade 3 이상의 호중구 감소증이 34%로 보고되었고 Ridwelski 등의 docetaxel, cisplatin 복합치료에서도 grade 3 이상의 호중구 감소증이 18.6%로 조사되었으나(11), 본 5-FU, leucovorin, docetaxel의 병합치료의 경우 전체 치료 중 50%의 환자에서 최대 독성이 grade 3 이상의 호중구 감소증이 조사되었다. 5-FU와 docetaxel 복합에 의한 골수억제가 심하였지만 대부분의 경우 G-CSF 투여로 곧 회복되어 예정된 치료를 할 수 있었고 neutropenic shock 등의 severe adverse event는 없었다. 김 등은 전체 환자의 20%에서 grade 3 이상의 점막염을 보고하였으나 본 연구에서는 grade 2의 점막염이 4.5%로 상대적으로 적었다. 예상되었던 말초신경변증도 grade 1 증상 환자가 9.1% 정도로 발생이 경미하였으며, 설사의 경우도 grade 2 독성이 9.1%에서 관찰되었으나 대증적 치료 후 호전되었다. Docetaxel의 부작용인 과민성도 발견되지 않았고 치료와 연관된 사망의 예는 없었다.

이상의 연구 결과, 진단 당시 전이성 위암이거나 일차 약물요법에 실패한 진행성 위암 환자를 대상으로 시행한 복합 약물요법으로 5-FU, leucovorin, docetaxel의 병합치료가 효과적인 병합 치료방법이 될 수 있다는 가능성을 확인할 수 있었다. 특히 이전에 5-FU를 포함한 항암치료를 받지 않았던 전이성 위암 환자의 1st line therapy로 높은 치료 반응률이 기대되어 기존의 약제들과의 비교하는 연구가 필요하다고 생각한다.

결 론

진단 당시 전이성 위암이거나 일차 약물요법에 실패하여 재발한 진행성 위암 환자를 대상으로 시행한 5-FU, leucovorin, docetaxel의 병합치료 결과 45.0%의 반응률과 36주의 중앙 생존 기간 30주의 중앙 진행 정지기간을 유도하였다. 특히 과거에 항암치료를 받지 않았던 환자들의 경우 81.8%가 치료에 반응하였다. 혈액학적 독성으로는 호중구 감소증이 가장 대표적인 부작용이었으나 G-CSF투여로 용

량 감소 없이 치료가 가능하였다.

REFERENCES

1. Seo JH, Choi IK, Kim SJ, Kim BS, Shin SW, Kim HY, Mok YJ, Kim JS, Kim JS. 5-FU, cisplatin, and pirarubicin combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Korean Cancer Assoc* 1998;30(3):475-481.
2. Cocconi G, DeLisi V, Di Blasio B. Randomized comparison of 5-FU alone or combined with mitomycin and cytarabine (MFC) in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1982;66(6):1263-1266.
3. Kim HT, Kim NK, Heo DS, Bang YJ, Kim HJ, Lee SN. 5-FU infusion and cisplatin combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Korean J Medicine* 1989;37(6):767-774.
4. Haim N, Epelbaum R, Cohen Y, Robinson E. Further studies on the treatment of advanced gastric cancer by 5-fluorouracil, Adriamycin (doxorubicin), and mitomycin C (modified FAM). *Cancer* 1984;54(9):1999-2002.
5. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71(3):587-591.
6. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, O'Connell MJ, Poon MA, Krook JE, Mailliard JA, Tschetter LK. Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. *North Central Cancer Treatment Group. J Clin Oncol* 1994;12(2):412-416.
7. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Mailliard JA, Laurie JA, Tschetter LK. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7(10): 1407-1418.
8. Tsavaris NB, Tentas K, Kosmidis P, Mylonakis N, Sakelariopoulos N, Kosmas C, Lissaios B, Soumilas A, Mandrekois D, Tsetis A, Klonaris C. 5-Fluorouracil, epirubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil, epirubicin, mitomycin C, and leucovorin in advanced gastric carcinoma. A randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1996;19(5):517-521.
9. Vanhoefter U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, Planker M, Santos JG, Piedbois P, Paillot B, Bodenstein H, Schmoll HJ, Bleiberg H, Nordlinger B, Couvreur ML, Baron B, Wils JA. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2648-2657.
10. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix LY, Vermorken JB, Kaye S, Wanders J, Franklin H, LeBail N, Verweij J. Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. *EORTC Early Clinical Trials Group. Br J Cancer* 1994;70(2):380-383.
11. Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, Kroning H, Kettner E, Meyer F, Eichelmann K, Lippert H. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2001;12(1):47-51.
12. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*

- 1993;72(1):37-41.
 13. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linne T, Sellstrom H, Heuman R. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8(2):163-168.
 14. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, Smythe T, Ueno W, Hoth D, Smith F, Boiron M, Gisselbrecht C, Brunet R, Lagarde C. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980;93(4):533-536.
 15. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F, Conroy T, Fickers M, Leyvraz S, Buyse M. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin - a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9(5):827-831.
 16. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):261-267.
 17. Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, Shimada Y, Sakata Y, Mitachi Y, Taguchi T. An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. The S-1 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Oncology* 1999;57(3):202-210.
 18. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, Hasegawa K. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 2000;58(3):191-197.
 19. Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA, Benson AB. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol* 1996;13(2):87-93.
 20. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Seki S, Saito H, Sakata Y, Hyodo I. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):319-323.
 21. Louvet C, Andre T, Tiguad J. Phase II trial of oxaliplatin in combination with 5-FU and folinic acid (FA)-FOLFOX6 regimen as first line treatment for advanced or metastatic gastric cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:264-271.
 22. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, O'Connell MJ, Poon MA, Krook JE, Mailliard JA, Tschetter LK. Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 1994;12(2):412-416.
 23. Tsujinaka T, Kido Y, Shiozaki H, Iijima S, Homma T, Sakaue M, Mori T. Schedule-dependent inhibition of thymidylate synthase by 5-fluorouracil in gastric cancer. *Cancer* 1992;70(12):2761-2765.
 24. Bokemeyer C, Hartmann JT, Lampe CS, Clemens MR, Quietzsch D, Forkmann L, Kanz L. Paclitaxel and weekly 24-hour infusion of 5-fluorouracil/folinic acid in advanced gastric cancer. *Semin Oncol* 1997;24(6 Suppl 19):S19-96-S19-100.
 25. Kim YH, Shin SW, Kim BS, Kim JH, Kim JG, Mok YJ, Kim CS, Rhyu HS, Hyun JH, Kim JS. Paclitaxel, 5-fluorouracil, and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85(2):295-301.
-